

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE NUEVO LEÓN

FACULTAD DE MEDICINA



**“ANÁLISIS DE POLIMORFISMOS DE LA E-CADERINA Y ASOCIACIÓN CON
EL RIESGO DE DESARROLLAR VITILIGO”**

Por

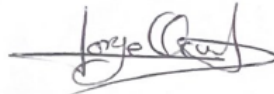
DR. DAVID EMMANUEL KUBELIS LÓPEZ

**COMO REQUISITO PARCIAL PARA OBTENER EL GRADO DE
ESPECIALISTA EN DERMATOLOGÍA**

DICIEMBRE, 2021

**"ANÁLISIS DE POLIMORFISMOS DE LA E-CADERINA Y ASOCIACIÓN CON
EL RIESGO DE DESARROLLAR VITILIGO"**

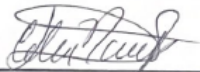
Aprobación de la tesis:



Dr. med Jorge Ocampo Candiani
Jefe del Servicio de Dermatología,
Coordinador de Investigación y
Director de la Tesis



Dr. C. Mauricio Salinas Santander
Co-Director de la Tesis



Dra. C. Celia Nohemí Sánchez Domínguez
Co-Directora de la Tesis



Dra. med Minerva Gómez Flores
Coordinadora de Enseñanza



Dr. med Felipe Arturo Morales Martínez
Subdirector de Estudios de Posgrado

DEDICATORIA

A mis padres, Laura y Basilio, les agradezco todo su apoyo, consejos, esfuerzos y sacrificios. Gracias por siempre impulsarme a alcanzar mis metas y sobretodo por guiarme con su ejemplo.

A mis hermanos, Miriam y Basilio, gracias por acompañarme, escucharme y aconsejarme. Aunque estuvieran lejos siempre los sentí cerca.

Le agradezco a Dios por mi familia y todas las bendiciones recibidas, siempre los llevo en mi corazón. Este logro es para ustedes.

AGRADECIMIENTOS

A mi director de tesis, el Dr. med Jorge Ocampo Candiani por su asesoría, apoyo, disponibilidad y dedicación para poder lograr esta tesis. Gracias por sus enseñanzas y por transmitirme su pasión por la dermatología.

A los codirectores de tesis, el Dr. C. Mauricio Salinas Santander y la Dra. C. Celia N. Sánchez Domínguez, gracias por transmitirme su conocimiento, por estar siempre disponibles para ayudar y asesorar. Les agradezco el esfuerzo y trabajo realizado.

A todos mis maestros de dermatología, les agradezco su entrega y constancia, por las múltiples lecciones y consejos. Gracias por esforzarse en nuestra formación.

A Ana Cecilia y Eugenia por toda su ayuda en el laboratorio, les deseo que alcancen todas sus metas.

A mis compañeros de Dermatología, les agradezco su amistad y apoyo constante durante estos 4 años, la residencia no hubiera sido lo mismo sin ustedes. Les deseo mucho éxito en esta nueva etapa que comenzamos.

TABLA DE CONTENIDO

Capítulo I	Página
1. RESÚMEN	1
Capítulo II	
2. INTRODUCCIÓN	3
Capítulo III	
3. JUSTIFICACIÓN	27
Capítulo IV	
4. HIPÓTESIS	28
Capítulo V	
5. OBJETIVOS	29
Capítulo VI	
6. MATERIAL Y MÉTODOS.	30
Capítulo VII	
7. RESULTADOS	37
Capítulo VIII	
8. DISCUSIÓN	43

Capítulo IX

8. CONCLUSIÓN.	45
---------------------	----

Capítulo X

9.BIBLIOGRAFÍA	47
---------------------	----

Capítulo XI

11. RESUMEN AUTOBIOGRÁFICO	60
---------------------------------	----

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla	Página
1. Variantes genéticas relacionadas con el proceso de despigmentación en vitiligo.....	5
2. Genes regulados a la baja asociados con la pérdida de homeostasis de los melanocitos.....	6
3. Clasificación del vitiligo.....	15
4. Interpretación de las digestiones	30
5. Características de los pacientes	37
6. Frecuencias de los genotipos del polimorfismo rs503062 -347 del gen CDH1.....	38
7. Variables antropométricas y genotipos del polimorfismo rs503062 -347 del gen CDH.....	39
8. Frecuencias de los genotipos del polimorfismo rs16260 -160 del gen CDH1	40
9. Modelo genético comparando el genotipo AA vs CA/CC del polimorfismo rs16260 -160 del gen CDH1	41
10. Variables antropométricas y genotipos del polimorfismo rs16260 -160 del gen CDH1	41

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura	Página
1. Fisiopatología de vitiligo	12
2. Lesiones típicas de vitiligo	13
3. Lesiones acrales de vitiligo diseminado	16
4. Vitiligo segmentario	17
5. Vitiligo examinado con lámpara de Wood	17
6. Gel de los genotipos del polimorfismo rs503062 -347 del gen CDH1 ...	39
7. Gel de los genotipos del polimorfismo rs16260 -160 del gen CDH1	42

LISTA DE ABREVIATURAS

NLRP1: NLR family pyrin domain containing 1

IFIH1: Interferon induced with helicase C domain 1

CASP7: Caspasa 7

TICAM1: Toll Like Receptor Adaptor Molecule 1

C1QTNF6: Complement C1q tumor necrosis factor-related protein 6

TRIF: TIR-domain-containing adapter-inducing interferon- β

FOXP3: Forkhead box P3

BACH2: BTB domain and CNC homolog 2

CD80: Cúmulo de diferenciación 80

CCR6: Chemokine receptor 6

PTPN22: Protein tyrosine phosphatase, non-receptor type 22

Interleucina-2R: Receptor de interleucina 2

α -GZMB: Alfa granzima B

CMH: Complejo mayor de histocompatibilidad

TYR: Tirosinasa

OCA2: Melanocyte-specific transporter protein

MCR: Receptor de melanocortina

XPB1: X-box binding protein 1

MSH: Hormona estimulante de melanocitos

DHICA: 5,6-dihydroxyindole-2-carboxylic acid

INF: Interferón

UV: Ultravioleta

LEF1: Lymphoid enhancer-binding factor-1

p38 MAPK: P38 mitogen-activated protein kinase

PI3KCB: Phosphatidylinositol-4,5-bisphosphate 3-kinase catalytic subunit β
isoform

RPS6KB1: Ribosomal protein S6 kinase β -1

Bcl-2: B-cell lymphoma 2

USF1: Upstream stimulatory factor 1

ERO: Especies reactivas de oxígeno

ADN: Ácido desoxirribonucleico

NK: Natural killers

TNF: Factor de necrosis tumoral

JAK: Janus quinasa

Treg: Linfocitos T reguladores

FOXP3: Forkhead box P3

CDH1: Gen de caderina

UVBnb: Luz ultravioleta B de banda estrecha

DDR1: Receptor de domino de discoidina tirosina quinasa 1

C: Citosina

G: Guanina

A: Adenina

T: Tiamina

PCR: Reacción en cadena de polimerasa

RFLP: Polimorfismo de longitud de fragmentos de restricción

TSNT y Salting Out: Técnica de extracción de proteínas

EDTA: Ácido etilendiaminotetraacético

ML: Mililitros

RPM: Revoluciones por minuto

µl: Microlitros

ng: Nanogramos

NaCl: Cloruro de sodio

Sevag: Cloroformo alcohol isoamílico

MgCl₂: Cloruro de magnesio

dNTPs: Desoxiribonucleotido trifosfato

IMC: Índice de masa corporal

SPSS: Statistical package for the social sciences

Capítulo I

RESUMEN

Introducción: El vitiligo es una enfermedad caracterizada por pérdida de los melanocitos y formación de parches acrómicos. La teoría de la melanocitoragia sugiere que las uniones intercelulares entre los melanocitos y queratinocitos se pierden como consecuencia del estrés oxidativo. Diversos estudios han evidenciado la ausencia o distribución heterogénea de la e-caderina, principal molécula de adhesión intercelular, en las lesiones de vitiligo y la piel perilesional.

Objetivo: Evaluar la relación entre los polimorfismos rs5030625 (-347 G→GA) y rs16260 (-160 C/A) del gen CDH1 de la e-caderina y su asociación con vitiligo en pacientes que acudan al servicio de dermatología del Hospital Universitario “Dr. José E. González”.

Material y métodos: Se incluyeron 116 sujetos con vitiligo y 121 controles. Se realizó extracción del ADN genómico a partir de sangre periférica y se empleó la reacción en cadena de la polimerasa acoplada a digestión con endonucleasas de restricción (PCR-RFLP) para caracterizar los polimorfismos rs5030625 y rs16260 del gen CDH1.

Resultados: El polimorfismo rs16260 se encontró asociado al desarrollo vitiligo en población del Noreste de México, cuando se considera el modelo genético AA

vs CC/CA (p 0.041, OR 1.709, CI 95% 1.020-2.861). Por otra parte, el polimorfismo rs5030625 -347 G→GA no parece estar relacionado al desarrollo de vitiligo.

Conclusión: El presente estudio sugiere una relación entre el polimorfismo rs16260 -160 del gen CDH1 y el desarrollo de vitiligo.

Capítulo II

INTRODUCCIÓN

El vitiligo es el trastorno más común de despigmentación a nivel mundial, caracterizado por la ausencia de pigmento en la piel secundario a la pérdida selectiva de melanocitos en la capa basal de la epidermis.¹⁻³ Se considera una enfermedad de origen autoinmune, donde intervienen factores genéticos, ambientales, metabólicos, estrés oxidativo y alteraciones en las uniones intercelulares.³ Clínicamente se manifiesta como manchas y parches acrómicos, sin presencia de escama con bordes bien definidos, además puede presentarse poliosis (coloración blanca del cabello).⁴

Epidemiología

La prevalencia reportada de vitiligo a nivel mundial varía entre 0.06% y 8.8%. Los países con mayor prevalencia en orden decreciente son India con 8.8%, México con 2.6 a 4% y Japón con $\geq 1.68\%$.⁵⁻¹⁰ En esta enfermedad, hombres y mujeres, tanto adultos como niños son igualmente afectados. La prevalencia del vitiligo aumenta con la edad, observándose que la mayoría de los casos se presentan en jóvenes entre 10 y 30 años; además el 50% ocurre antes de los 20 años y alrededor del 80% en menores de 30 años. En cuanto al vitiligo segmentario tiene tendencia a una presentación más temprana con 41.3% de los casos manifestándose antes de los 10 años y 87% antes de los 30 años.¹¹

Varias enfermedades autoinmunes se han relacionado con vitiligo no segmentario incluyendo trastornos tiroideos, psoriasis, anemia perniciosa, artritis reumatoide, diabetes mellitus, enfermedad de Addison y alopecia areata. Mientras que el vitiligo segmentario no se asocia a un incremento en trastornos autoinmunes.¹²

Fisiopatología

Existen varios mecanismos que contribuyen al desarrollo de vitiligo, los que culminan en una respuesta autoinmune contra el melanocito condicionando su pérdida, esto ha recibido el nombre de la teoría de la convergencia. Dentro de los factores que intervienen se encuentran predisposición genética, estrés oxidativo, la inmunidad innata, la inmunidad adaptativa y alteraciones en las uniones intercelulares. Sin embargo, a la fecha no se encuentra bien dilucidado cuál es la contribución de cada uno de estos factores.^{3,11}

Factores Genéticos

Una evidencia inicial de la heredibilidad del vitiligo fue la observación de que, la enfermedad, es más prevalente en familiares inmediatos de pacientes con vitiligo. Se ha descrito que el riesgo en el caso de un hermano es del 6% y, para un gemelo idéntico es del 23%; esta enfermedad tiene un patrón de herencia poligénico con múltiples alelos contribuyendo a su desarrollo. Dentro de los

genes que se han relacionado se encuentran variantes que codifican componentes de la inmunidad innata (NLRP1, IFIH1, CASP7, TICAM1, C1QTNF6 y TRIF), inmunidad adaptativa (FOXP3, BACH2, CD80, CCR6, PTPN22, interleucina-2R, α -GZMB y CMH clases I y II), alelos relacionados a los melanocitos (TYR, OCA2 y MC1R) y algunos relacionados con el estrés celular (XBP1).¹³ En la tabla 1 se presentan las variantes de genes asociadas a los mecanismos que producen la pérdida de pigmentación en vitiligo, y en la tabla 2 se explican los genes que se encuentran regulados a la baja asociados a una pérdida de la homeostasis de los melanocitos en vitiligo.

Tabla 1 Variantes genéticas relacionadas con el proceso de despigmentación en vitiligo

Base de datos	Gen	Proteína	Función
<i>Genetics Home Reference</i>	MITF	Melanocyte inducing transcription factor	Controla la producción de melanina y contribuye al color del pelo, ojos y piel.
<i>Genetics Home Reference</i>	POMC	Promelanocortin	Posterior a la escisión en péptidos del POMC este ejerce diferentes funciones. Los péptidos se unen a los receptores de melanocortina 1, 2, 3 y 4, activando vías de señalización y control de varias funciones importantes incluyendo regulación de la producción de pigmento. Además, tres péptidos similares, α -, β - y γ - (MSH), se derivan de POMC. La función principal de α -MSH es la estimulación de melanocitos para producir y liberar melanina.
<i>UniProtKB</i>	DCT	Dopachrometautomerase	Convierte dopacromo a DHICA que es un intermediario en la biosíntesis de la melanina.
<i>UniProtKB</i>	TYRP1	Tyrosinase-related protein 1	Cataliza la oxidación de DHICA en la presencia de iones de Cu^{2+} . Adicionalmente, puede regular o influenciar el tipo de melanina sintetizada y en una menor medida es capaz de hidroxilar la tirosina y producir melanina.
<i>UniProtKB</i>	MLANA	Melanoma antigen recognized by Th 1 cells	Desempeña un papel vital en la expresión, estabilidad, tráfico y procesamiento del premelanosoma de melanocitos, que es fundamental para la formación de melanosomas en etapa II.
<i>Genetics Home Reference</i>	CAPN3	Calpain-3	Esta localizada en los sarcómeros de los miositos y su función no es bien entendida.

Adaptado de Said-Fernández et al (2021)¹⁴

Tabla 2 Genes regulados a la baja asociados con la pérdida de homeostasis de los melanocitos

Gen	Proteína	Función
<i>LEF1</i>	Lymphoid enhancer-binding factor-1	Transductor clave de la vía de señalización Wnt y efectores posteriores, incluida la caderina 2/3 y el factor regulador 4 de INF.
<i>p38 MAPK</i>	P38 mitogen-activated protein kinase	Actúa en los estímulos de estrés, incluidas citocinas, radiación UV, choque térmico y choque osmótico, diferenciación celular, apoptosis y autofagia. En comparación con la actividad fisiológica normal, la actividad tanto aumentada como disminuida se ha asociado con eventos patológicos en varios tejidos.
<i>PI3KCB</i>	Phosphatidylinositol-4,5-bisphosphate 3-kinase catalytic subunit β isoform	Codifica una isoforma de la subunidad catalítica de PI3K, que participa en las vías de señalización de las células eucariotas. La proteína codificada es la subunidad catalítica de PI3K β , que desempeña un papel en la vía de activación de los neutrófilos. Además, actúa en sitios de lesión e infección.
<i>RPS6KB1</i>	Ribosomal protein S6 kinase β -1	Promueve la proliferación celular, crecimiento, progresión del ciclo celular y el inicio de la síntesis de proteínas. Media la supervivencia celular reprimiendo la función proapoptótica de Bcl-2. La forma activa actúa sobre varios sustratos en el complejo de preiniciación. Además, activa el alargamiento de la traducción.
<i>Bcl-2</i>	B-cell lymphoma 2	Promueve la supervivencia celular, bloquea la apoptosis inducida por dexametasona y media la supervivencia de las células de Sertoli posmitóticas al suprimir la actividad apoptótica de Bax, un regulador de la apoptosis. Las isoformas α y σ se expresan en varios tipos de cáncer.
<i>USF1</i>	Upstream stimulatory factor 1	Se une a una secuencia de ADN simétrica (E-box; 5'-CACGTG-3') y se expresa en varios promotores virales y celulares. Regula varios procesos biológicos. Los trastornos de USF1 producen niveles elevados de colesterol sérico total y/o triglicéridos, o causan enfermedad coronaria prematura.

Adaptado de Said-Fernández et al (2021)¹⁴

Estrés oxidativo

En los pacientes con vitiligo, se ha encontrado que los melanocitos son más susceptibles al daño oxidativo comparados con los melanocitos de pacientes sanos.¹⁵ Las especies reactivas de oxígeno (ROS) son liberadas por los melanocitos como respuesta al estrés, lo que causa una alteración en el sistema antioxidante, existiendo una elevación de los marcadores de estrés oxidativo y una depleción de los mecanismos antioxidantes, tanto en la piel como en la sangre. El acúmulo de las ROS puede causar daño en el ADN, oxidación y

fragmentación de proteínas y peroxidación de lípidos culminando en disfunción celular.^{16,17}

Cabe destacar que las ERO pueden ser producidas tanto por estímulos endógenos como exógenos. Al respecto, la melanogénesis en sí misma es tóxica para los melanocitos ya que conlleva a un estado pro-oxidante de la piel, debido a la generación de productos intermediarios de la melanina que son tóxicos. Dentro de los estímulos exógenos se encuentra la monobenzona, agente despigmentante, que induce la liberación exosomas que contienen antígenos relacionado con el melanosoma lo cual conduce a una sobreproducción de ERO por los melanocitos.^{18,19}

Inmunidad Innata

La inmunidad innata se considera el puente entre el estrés oxidativo y la inmunidad adaptativa. Es probable que la inmunidad innata sea activada en las etapas iniciales del vitiligo, secundario a las señales de estrés liberadas tanto por melanocitos como queratinocitos.²⁰ Existe una asociación entre la susceptibilidad a desarrollar vitiligo y cambios genéticos en NALP1, componente sensor del NLRP1 inflamosoma; este gen es un regulador clave del sistema inmune innato.²¹

En los análisis de expresión genética de pacientes con vitiligo, se ha observado un microambiente alterado en los melanocitos con un incremento anormal de la

inmunidad innata particularmente de las células Natural Killer (NK). Las células NK se encuentra incluso en las lesiones iniciales de vitiligo, sugiriendo que estas células responden rápidamente al estrés de los melanocitos.²² Los melanocitos secretan exosomas como respuesta al estrés. Estos llevan antígenos específicos de melanocitos a las células dendríticas circundantes, e inducen la maduración de estas últimas a células presentadoras de antígenos eficientes y la posterior formación de autoanticuerpos.³

Inmunidad Adaptativa

No solo la inmunidad innata se encuentra implicada en la patogénesis de vitiligo, sino también la inmunidad adaptativa; esto apoyado por la presencia de autoanticuerpos a antígenos de melanocitos, tanto de superficie como citoplásmicos, en el suero de pacientes con vitiligo. Los linfocitos CD8+ citotóxicos que tienen como diana los melanocitos son los responsables de la destrucción de estos últimos.^{23,24} En estudios histopatológicos de pacientes con vitiligo, se ha observado un infiltrado tanto en epidermis como en dermis de linfocitos CD8+. También, en la sangre periférica de pacientes con vitiligo, existe un mayor número de linfocitos CD8+ comparado a pacientes sanos, y los niveles de estos se correlacionan con la severidad de la enfermedad.²⁵⁻²⁷ Las proteínas antigénicas que se han identificado en pacientes con vitiligo, derivados de melanocitos normales o sometidos a estrés que están involucradas en la síntesis de melanina, son los siguientes:

- gp100,
- Melan-A/MART-1,
- tirosinasa
- y las proteínas relacionadas a tirosinasa 1 y 2.²⁸

Los linfocitos CD8+ provenientes de lesiones de vitiligo producen múltiples citocinas, tales como IFN-gamma y TNF (factor de necrosis tumoral). El IFN-gamma juega un papel importante en la patogénesis promoviendo el reclutamiento de los linfocitos CD8+ autorreactivos a la piel.^{29,30} Además, esta misma combinación de citocinas (TNF-alfa e IFN-gamma) conduce a la disminución de la expresión del gen CDH1 específicamente en los melanocitos ya que en los queratinocitos no hay cambios en los niveles de transcripción de CDH1 y, por lo tanto, existe una distribución anormal de la e-caderina en los melanocitos.³¹

Los genes CXCL9, CXCL10 y CXCL11, inducidos por IFN-gama, son los que tienen mayor expresión en los perfiles de transcripción de la piel de pacientes con vitiligo. Al respecto, los niveles séricos de CXCL10 se correlacionan con la actividad de la enfermedad, su participación en la patogénesis también ha sido observada en modelos animales, en los que al neutralizar CXCL10 se induce repigmentación en las áreas previamente despigmentadas, fundamentando el rol que tiene CXCL10 en el vitiligo.^{32,33}

Múltiples citocinas, al unirse a los receptores de citocinas 1 y 2, utilizan la Janus quinasa (JAK) y vía STAT para ejercer sus efectos. En vitiligo, el complejo IFN-gamma-receptor recluta las quinasas JAK1 y JAK2, posteriormente ocurre la fosforilación y translocación nuclear de STAT con la subsecuente activación de transcripción de genes inducidos por el IFN-gamma.^{34,35} En la piel de los pacientes con vitiligo, la expresión de JAK1 es más intensa y difusa en comparación al tejido sano; también el curso de la enfermedad suele ser más corto y existe un menor porcentaje de melanocitos sobrevivientes cuando la expresión de JAK1 es elevada.^{34,35}

La autotolerancia a antígenos propios requiere de un adecuado funcionamiento de los linfocitos T reguladores (Treg). En la piel de pacientes con vitiligo, no solo el número de Treg es menor, sino que también la función se encuentra comprometida; esto puede ser un elemento importante que permite que se perpetúe la reactividad contra los melanocitos en los pacientes con vitiligo con enfermedad crónica y progresiva.³⁶⁻³⁸ FOXP3 es un factor de transducción expresado por Treg, que regula negativamente la activación de linfocitos T y se encuentra reducido en la piel con vitiligo. EL receptor CCL22 que promueve el homing en la piel de Treg se encuentra también con una expresión reducida.³⁸⁻⁴⁰

Alteraciones en las uniones intercelulares

La teoría de la melanocitorragia sugiere que un defecto de la adhesión celular puede ser el primer paso crítico para el desarrollo de las lesiones de vitiligo. La interacción entre los queratinocitos y los melanocitos es fundamental para la proliferación y diferenciación de estos últimos, esto debido a la secreción de varios factores de crecimiento por los queratinocitos.⁴¹ La adhesión entre estas células es dada principalmente por una proteína transmembrana dependiente de calcio llamada e-caderina, estas uniones son sensible tanto al estado de reducción y oxidación, como a los niveles de calcio. En la epidermis de los pacientes con vitiligo se ha observado que los niveles de calcio y estado de reducción-oxidación se encuentran alterados sugiriendo que la e-caderina pudiera tener un rol inicial en la patogénesis por ser sensible a estos cambios.⁴²

Grille et al, estudiaron la distribución de la e-caderina en las lesiones de vitiligo, ellos encontraron una distribución más heterogénea o ausencia de la e-caderina en 57% de los pacientes con vitiligo, comparado a 22% de pacientes controles, también observaron un incremento en el número de melanocitos suprabasales en los paciente con vitiligo apoyando la teoría de la melanocitorragia con la pérdida transepidérmica de los melanocitos.⁴³ Estos resultados fueron confirmados por Bakry et al, quienes reportaron una regulación a la baja de la aquaporina y e-caderina en la piel perilesional de las lesiones de vitiligo en comparación con la piel normal.⁴² Por otra parte, Wagner et al, tomaron biopsias de pacientes con

vitiligo de áreas de piel distantes a las máculas acrómicas y analizaron la distribución de la e-caderina, encontrando un incremento en la pérdida de la e-caderina en el 82% de los pacientes con vitiligo, comparado al 22% de los controles. Estos hallazgos indican que un cambio en la distribución de esta proteína pudiera ser el evento inicial en la patogénesis, y está presente inclusive previo a la aparición de las lesiones de vitiligo. Más aún, en un modelo de ratón deficiente en e-caderina, se observó que, cuando la cola de estos ratones era sometida a cepillado repetitivo, se generaban lesiones de vitiligo, mimetizando el fenómeno de Koebner presente en los pacientes con vitiligo.⁴⁴ Los estudios previamente mencionados apoyan que la e-caderina pudiera tener un rol en el evento inicial para el desarrollo de vitiligo. En la figura 1 se esquematiza la fisiopatología del vitiligo, incluyendo las alteraciones por la pérdida de la e-caderina.

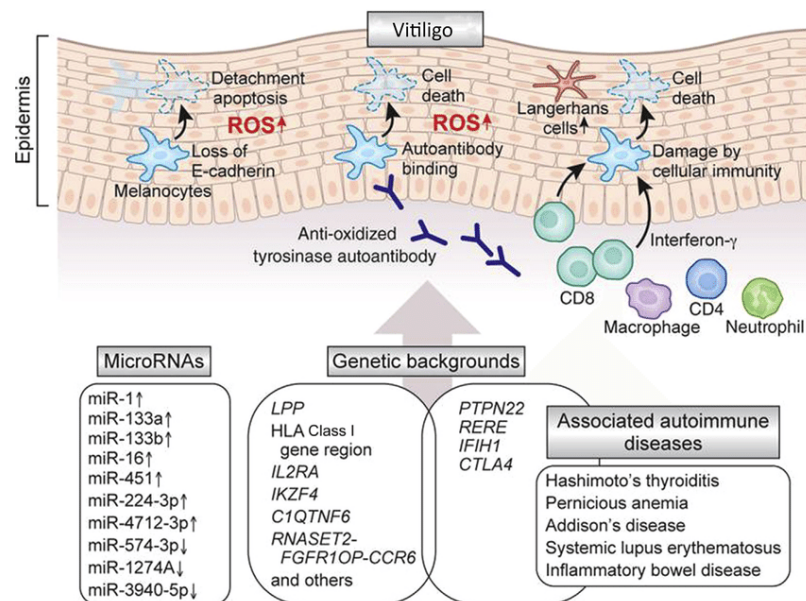


Figura 1 Fisiopatología de vitiligo. Extraído de Furue et al (2016)⁴⁵

Manifestaciones clínicas

La principal característica clínica de vitiligo es la pérdida de pigmento de la piel y los folículos pilosos que se manifiesta como máculas y parches acróxicos de bordes bien definidos, que tienen una coloración blanca, generalmente simétricos, con un incremento en número y tamaño conforme progresa la enfermedad (Figura 2). El vitiligo tiene preferencia por los sitios periorificiales y también debido al fenómeno de Koebner aparecen lesiones en sitios expuestos a trauma. Dentro de las localizaciones habituales están los párpados, narinas, región perioral, oídos, axilas, codos, muñecas, manos, dedos, areola, región periumbilical, región inguinal, genitales, rodillas, tobillos, pies y dedos de los pies.^{13,46}



Figura 2 Lesiones típicas de vitiligo. Iconografía tomada de la Biblioteca del Servicio de

Dermatología del Hospital Universitario

Marcadores de actividad

Existen varias manifestaciones clínicas de actividad en el vitiligo que se presentan en enfermedad progresiva con aparición de nuevas lesiones. El fenómeno de Koebner previamente mencionado es también llamado respuesta isomórfica, y lo presentan hasta un tercio de los pacientes en algún momento de la enfermedad. Las lesiones tricómicas se caracterizan por la presencia de áreas hipopigmentadas dentro de las lesiones de vitiligo. La despigmentación tipo-confetti se manifiesta como múltiples máculas acrómicas que miden de 1 a 5mm y que generalmente se encuentra en la periferia de otras lesiones preexistentes. El vitiligo inflamatorio es una variante rara que se caracteriza por la presencia de eritema en las áreas de despigmentación y/o en el borde de las lesiones, puede acompañarse de escasa escama y prurito. Estos marcadores de severidad son importantes al momento de evaluar un paciente con vitiligo, ya que el tratamiento puede diferir al estándar, requiriendo el uso de esteroides orales para estabilizar la enfermedad.^{13,45}

Clasificación del vitiligo

De acuerdo con la “Conferencia del Consenso de Problemas Globales sobre el Vitiligo”, el vitiligo puede clasificarse en tres grupos: 1. vitiligo no segmentario (Figura 3), 2. vitiligo segmentario (Figura 4 y 3), 3. variantes raras (Tabla 3).⁴⁷

Tabla 3 Clasificación del vitiligo

Tipo de vitiligo	Subtipo de vitiligo	Características clínicas
<i>Vitiligo no segmentario</i>	Acrofacial	Afecta la cara, la cabeza, las manos y los pies, una característica distintiva es el predominio preferentemente la región perioral y la puntas de los dedos.
	Mucoso	Afecta la mucosa oral y genital.
	Generalizado	Frecuentemente las máculas y los parches son simétricos en cualquier parte de la piel pero principalmente en las manos, dedos y cara.
	Universal	Esta es la forma más extensa de vitiligo y afecta una superficie corporal mayor al 80-90%.
	Mixto	Esta forma se refiere a la presencia concomitante de vitiligo segmentario y no-segmentario.
	Variedades raras	Vitiligo punctata, minor y folicular.
<i>Vitiligo segmentario</i>	Unisegmental	Es la forma más común de vitiligo segmentario, consiste en máculas en un solo segmento del cuerpo.
	Bisegmental	Afectación de 2 segmentos.
	Plurisegmental	Afectación de múltiples segmentos.
<i>Vitiligo indeterminado/no clasificable</i>	Focal	Mácula pequeña que no tiene distribución en segmento y no ha evolucionado a vitiligo no segmentario en 2 años.
	Mucoso	Afecta solo un sitio de mucosas.

Adaptado de Ezzedine et al (2012) ⁴⁷

Diagnóstico

El vitiligo se diagnostica generalmente con los hallazgos clínicos durante la exploración física y la historia clínica. Una herramienta útil para apoyar el diagnóstico es el uso de la lámpara de Wood, que al aplicarse sobre las lesiones

de vitiligo revela una coloración blanca parecida a la de la tiza (Figura 5). Generalmente no es necesario realizar una biopsia para confirmar el diagnóstico, pero en caso de practicarse se caracteriza por la pérdida casi total o completa de pigmento con ausencia de melanocitos en la membrana basal de la epidermis, en las lesiones tempranas puede encontrarse un infiltrado inflamatorio de la epidermis de linfocitos T CD8+ que se encuentran próximos a los melanocitos.¹³



Figura 3 Lesiones acrales del vitiligo generalizado. Iconografía tomada de la Biblioteca del Servicio de Dermatología del Hospital Universitario

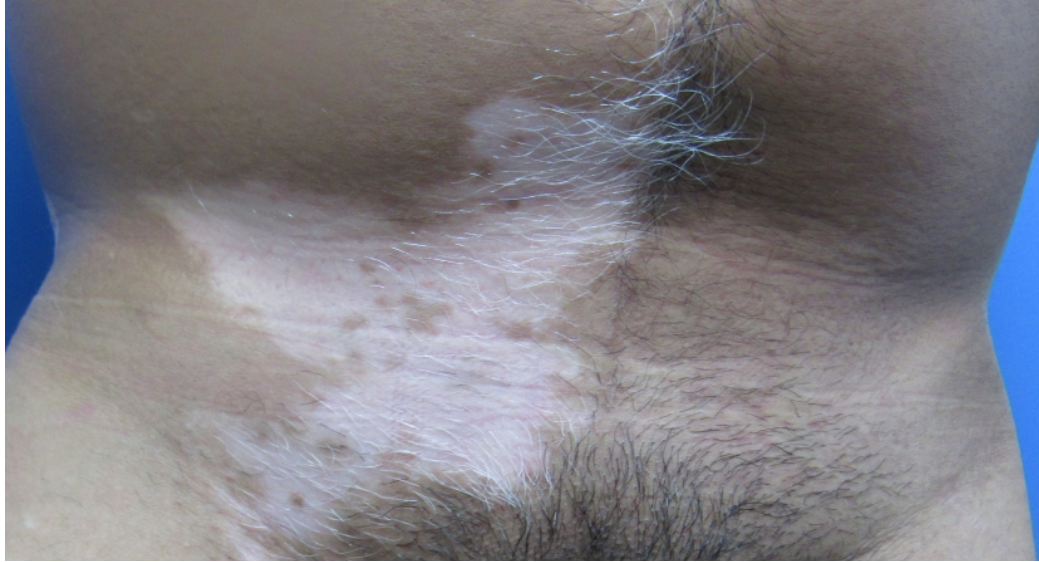


Figura 4 Vítigo segmentario. Iconografía tomada de la Biblioteca del Servicio de Dermatología del Hospital Universitario



Figura 5 Vítigo examinado con lámpara de Wood. Iconografía tomada de la Biblioteca del Servicio de Dermatología del Hospital Universitario

Tratamiento

El objetivo del tratamiento es estabilizar la enfermedad e inducir repigmentación.

El tratamiento del vitiligo puede dividirse en farmacológico (tópico o sistémico), físico y quirúrgico.

Tratamientos tópicos

Corticoesteroides

El mecanismo de acción de los corticoesteroides es mediante la inhibición de la inflamación, tanto corticoesteroides potentes (valerato de betametasona) como super-potentes (clobetasol) son considerados la primera línea de tratamiento. Las áreas fotoexpuestas son las que presentan mejor respuesta al tratamiento mientras que la respuesta es pobre en las regiones acrales. En un meta-análisis los corticoesteroides superpotentes y potentes fueron equiparables en producir repigmentación (56% vs 57%) en pacientes con vitiligo localizado.⁴⁸⁻⁵¹

Inhibidores de calcineurina

Esta familia de medicamentos inhibe a la calcineurina, una proteína pro-inflamatoria de los linfocitos y células dendríticas, su inhibición disminuye la formación de citocinas e induce la proliferación de melanocitos y

melanoblastos.^{54,55,57} Está recomendado su uso para las áreas de piel delgada, cabeza y cuello. En un meta-análisis, la efectividad de los inhibidores de calcineurina fue equiparable a los corticoesteroides tópicos para obtener una repigmentación $\geq 75\%$.⁵³

Análogos de vitamina D

Los análogos de vitamina D son inmunomoduladores que ejercen su efecto inhibiendo la actividad de las células T, mejorando el desarrollo de los melanocitos e induciendo melanogénesis. La monoterapia con los análogos de vitamina D no es efectiva pero su uso combinado con corticoesteroides (dipropionato de betametasona) produce una repigmentación más rápida.^{54,55}

Pseudocatalasa/Superóxido dismutasa

Previamente se mencionó que el estrés oxidativo puede tener un rol en la fisiopatología del vitiligo y, por lo tanto, el uso de antioxidantes es un blanco terapéutico.⁶² La eficacia reportada de la pseudocatalasa/superoxido dismutasa tópica es variable pero la mayoría de los estudios no demuestran cambios significativos; la terapia combinada con UVB-nb no parece agregar algún efecto comparado al uso de la UVB-nb como monoterapia y por lo tanto no existe alguna recomendación para su uso.⁵⁶⁻⁵⁸

Inhibidores de JAK

Tofacitinib es un inhibidor de JAK 1/3 y ruxolitinib inhibe JAK 1/2, su mecanismo de acción es mediante la regulación a la baja de la vía JAK-STAT. La evidencia de esta familia de medicamentos es limitada, algunos se encuentran en estudios clínicos y se requieren más ensayos para recomendar su aplicación.⁵⁹⁻⁶²

Otros medicamentos tópicos

Existen medicamentos tópicos cuya evidencia está basada sólo en reportes y por lo tanto se requiere mayor investigación para ser recomendados, entre ellos se encuentra el metotrexato, análogos de prostaglandinas F2 y péptido derivado del factor de crecimiento de fibroblastos básico.⁶³⁻⁶⁵

Tratamientos sistémicos

Corticoesteroides

El objetivo de los corticoesteroides sistémicos es suprimir la respuesta inmune para estabilizar la enfermedad y favorecer la repigmentación; están indicados en el tratamiento de vitiligo activo.⁶⁶ Durante el tratamiento es necesario monitorizar la presión arterial, glucosa, peso, circunferencia de cadera, presencia de infecciones, además de examen oftalmológico; todo lo anterior para detectar los

efectos adversos de esta clase de medicamentos.⁶⁷ Múltiples esquemas se han publicado con el uso de corticoesteroides sistémicos, pero se prefiere su uso en pulsos para disminuir la probabilidad de efectos adversos.⁶⁸ El estudio de cohorte con mayor número de pacientes utilizó mini-pulsos de esteroides, 2.5mg/día de dexametasona en dos días consecutivos por semana y se obtuvo estabilización de la enfermedad en el 91.8% de los pacientes.⁶⁹

Otros tratamientos sistémicos

Existen diversos medicamentos sistémicos para vitiligo cuya evidencia es limitada y cuya eficacia es variable entre estos se encuentran: apremilast, tofacitinib, minociclina, estatinas, metotrexate, azatioprina, ciclosporina y mofetil micofenolato.⁷⁰⁻⁷⁵

Terapia física

Fototerapia UVBnb

La fototerapia UVBnb (311nm) en el tratamiento de vitiligo logra no solo la repigmentación sino también la estabilización de casos activos y progresivos. Tiene un efecto inmunosupresor, además de inducir la diferenciación de melanocitos, producción de melanina y migración de melanocitos de la piel perilesional.^{76,77} En pacientes con una superficie corporal total >15-20% se recomienda utilizar fototerapia UVBnb de cuerpo total.⁴⁹

Las recomendaciones del Grupo de Trabajo de Vitiligo respecto a la fototerapia UVBnb son las siguientes: 3 sesiones por semana como la frecuencia óptima, y la dosis inicial de $200\text{mj}/\text{cm}^2$ independientemente del fototipo del paciente. El objetivo de la fototerapia es que el paciente experimente un eritema rosado con una duración menor a 24 horas posterior a cada sesión, la dosis de fototerapia debe ser incrementada en caso de no presentar el eritema rosado; la respuesta al tratamiento se evalúa a las 18-36 sesiones y la dosis máxima de fototerapia en cara es $1500\text{mj}/\text{cm}^2$ mientras que en cuerpo es $3000\text{mj}/\text{cm}^2$.⁸³ La respuesta al tratamiento con monoterapia UVBnb es repigmentación $>25\%$ en 74.2% de los pacientes a los 6 meses, y en 75% al año.⁷⁹

Láser excimer

El láser excimer (308nm) es útil para la fototerapia localizada, al igual que la fototerapia con UVBnb tiene un efecto citotóxico en las células T, estimula la migración y proliferación de los melanocitos de los folículos pilosos.⁸⁰ En una revisión sistemática y meta-análisis no se encontró diferencia entre las terapias con UVBnb y el láser excimer en la obtención de una repigmentación $>50\%$ y $>75\%$.⁸⁰

Terapia quirúrgica

El tratamiento quirúrgico tiene por objetivo el reemplazar los melanocitos con otros provenientes de una zona donante autóloga con pigmentación normal.⁸⁷ Este procedimiento puede realizarse bajo anestesia local, pero, si el área es muy extensa, debe realizarse bajo anestesia generalizada. La indicación de terapia quirúrgica es para vitiligo segmentario o focal estable.⁸²

El método más sencillo y menos costoso es el trasplante por sacabocado, teniendo la limitante de no poder realizarse en áreas extensas.⁴⁹ El tratamiento quirúrgico puede combinarse con fototerapia (UVBnb) y corticosteroides para mejorar los resultados de la repigmentación.⁸³

El injerto epidérmico de ampolla por succión es una técnica que se utiliza para obtener muestras delgadas de piel mediante una separación de la piel causada por succión prolongada en el área donadora; mientras que el área receptora se prepara mediante dermoabrasión o aplicación de láser, esta técnica permite excelentes resultados cosméticos.⁴⁹ La tasa de repigmentación de este método es de 68%.⁸⁴

Los injertos de piel de espesor parcial producen una repigmentación del 90-100% de las áreas tratadas. Esta técnica permite tratar grandes áreas durante una sola sesión. El injerto se obtiene con un dermatomo, sin embargo, puede presentarse

una incompatibilidad de colores entre las áreas donadora y receptora, además formación de cicatrices en el área donadora. Los injertos autólogos de suspensiones celulares no cultivadas permiten tratar áreas 10 veces más grandes que las áreas donadoras, con una excelente compatibilidad de color. Este procedimiento consiste en obtener un fragmento de piel, separar la epidermis de la dermis y dispersar las células con tripsina. La suspensión de queratinocitos y melanocitos se implantan sobre la piel del área receptora, previamente escarificada. Mediante esta técnica se obtiene una repigmentación de un 78%-91%.⁸⁵

ANTECEDENTES

La base molecular de la desaparición de los melanocitos en vitiligo aún se desconoce, pero como se mencionó previamente, parece estar relacionada con defectos en las uniones intercelulares. Esta teoría está apoyada por la observación de una menor expresión de e-caderina y receptor de domino de discoidina tirosina quinasa 1 (DDR1) en queratinocitos de lesiones de vitiligo comparado a piel sana.^{86,87}

El DDR1 es un receptor transmembrana de tirosina quinasa, que forma un complejo con la e-caderina en las uniones celulares y tiene un papel en la estabilización de la e-caderina y en la agregación celular mediada por e-caderina. La e-caderina es una proteína transmembrana dependiente de calcio que media la adhesión célula-célula y su gen (CDH1) se localiza en el cromosoma 16q22.1.

A pesar de que existe evidencia a favor de una probable mutación en el gen CDH1 en vitiligo, solamente existen hasta ahora dos estudios que han buscado polimorfismos en el CDH1 para evaluar su asociación con el riesgo de desarrollar vitiligo.^{86,87}

Tarle et al, condujeron un estudio de casos y controles que incluyó 212 familias de Brasil con 3 integrantes afectados; el objetivo fue buscar variantes genéticas en CDH1, IL1B y NOV. En los resultados se evidenció una asociación entre el riesgo de desarrollar vitiligo y el polimorfismo rs10431924 de CDH1. Esta asociación fue positiva con el alelo T del gen CDH1, y cobró importancia particularmente cuando se acompañaba de la presencia de comorbilidades autoinmunes.⁸⁷

Almasi-Nasrabadi et al, condujeron un estudio de casos y controles en Irán. El estudio incluyó 152 casos con vitiligo y 152 controles pareados, y su objetivo fue evaluar polimorfismos de CDH1 y DDR1. Sus resultados revelaron una asociación entre el riesgo de desarrollar vitiligo y el genotipo CC de CDH1 rs10431924, pero no se observó alguna asociación a nivel alélico como en el estudio de Tarle et al. Al realizar el análisis estratificado se correlacionó el genotipo CC con edad tardía de aparición, tipo clínico de vitiligo, ausencia de comorbilidades autoinmunes e historial familiar de trastornos autoinmunes. También se observó que el genotipo de CDH1 TT de rs10431924 se encontraba

significativamente aumentado en pacientes con comorbilidades autoinmunes en comparación a los controles sanos.⁸⁶

Los hallazgos de estos dos estudios indican una posible asociación entre polimorfismos del gen CDH1 y el riesgo de desarrollar vitiligo, pero se requieren más estudios en diferentes poblaciones para ser validados.^{86,87}

Capítulo III

JUSTIFICACIÓN

El vitiligo es la enfermedad pigmentaria más común a nivel mundial con una alta prevalencia en México. Actualmente ninguna de las teorías sobre el desarrollo de vitiligo explica por completo su patogénesis. De acuerdo con las investigaciones publicadas, la e-caderina puede estar implicada en este proceso; solo existen dos estudios hasta el momento que han investigado polimorfismos en el gen CDH1 y su relación con el riesgo de desarrollar vitiligo, ninguno de ellos en población mexicana. Por otra parte los polimorfismos rs16260 -160 y rs503625 -347 del gen CDH1 no han sido previamente estudiados en pacientes con vitiligo.

Capítulo IV

HIPÓTESIS

Existe una relación directa entre los polimorfismos del gen CDH1 de la e-caderina y el desarrollo de vitiligo.

Hipótesis nula

No existe una relación directa entre los polimorfismos del gen CDH1 de la e-caderina y el desarrollo de vitiligo.

Capítulo V

OBJETIVOS

Objetivo general

Analizar la relación entre los polimorfismos rs5030625 -347 G→GA y rs16260 -160 C/A del gen CDH1 de la e-caderina y el riesgo de desarrollar de vitiligo, en pacientes que acudan al servicio de dermatología del Hospital Universitario “Dr. José E. González” de la Universidad Autónoma de Nuevo León.

Objetivos específicos

1. Obtener variables clínicas de los pacientes (peso y talla, IMC, porcentaje de grasa corporal, fototipo, clasificación de vitiligo) y antecedentes (heredofamiliares y personales patológicos).
2. Generar un banco de muestras y datos clínicos de pacientes con vitiligo y controles sanos.
3. Analizar los polimorfismos rs5030625 -347 G→GA y rs16260 -160 C/A del gen CDH1 de la e-caderina utilizando PCR-RFLP en pacientes con vitiligo y controles.
4. Determinar si existe alguna asociación entre los polimorfismos del gen CDH1 estudiados de la e-caderina y el desarrollo de vitiligo.

MATERIAL Y MÉTODOS

Diseño metodológico del estudio

Estudio transversal, comparativo, experimental, no ciego de casos y controles.

Criterios de inclusión

1. Para los casos: sujetos mexicanos nacidos en México o en el extranjero cuyos padres sean mexicanos, con diagnóstico de vitiligo (todas sus variedades clínicas) que acudan al servicio de Dermatología del Hospital Universitario “Dr. José E. González”, ser mayores de edad y estar dispuestos a otorgar consentimiento informado.
2. Para los controles: pacientes sin vitiligo y sin antecedentes de enfermedades autoinmunes, mayores de edad y dispuestos a otorgar consentimiento informado.

Criterios de exclusión

1. Para los casos: sujetos extranjeros, menores de edad y negativa a otorgar el consentimiento informado.

2. Para los controles: pacientes con vitiligo y/o antecedentes de enfermedades autoinmunes, menores de edad y no dispuestos a otorgar el consentimiento informado

Descripción del protocolo de laboratorio

Material biológico

Las muestras de sangre tanto de los casos como controles se obtuvieron por punción venosa periférica con un volumen total de 3-5ml anticoaguladas con EDTA, el ADN genómico se extrajo mediante la técnica TSNT y Salting out.

Tamaño de muestra

Considerando que el tamaño de la población del estado de Nuevo León es de 5.12 millones de personas, una prevalencia del 8% de esta enfermedad (P), un valor de Z de 1.96, y un poder de 97.5%, la población necesaria es de 113.09 sujetos.

Procesamiento de las muestras

Extracción del ADN genómico

A partir de las muestras de sangre periférica anticoaguladas con EDTA, se obtuvo el ADN genómico mediante la técnica de lisis alcalina. Primero se centrifugaron las muestras a 4,000 rpm por 5 minutos y se recuperaron 500µL de la interfase, área que corresponde al paquete de leucocitos, en un microtubo de 2ml. La lisis se realizó agregando 200µL de buffer TSNT (2% Triton X100, 1% SDS, 100mM NaCl, 10mM Tris HCl pH 8, 1mM EDTA pH 8) y mezclando durante 30 segundos con vórtex. Inmediatamente se agregaron 500µl de fenol saturado, nuevamente se mezcló con vórtex durante 30 segundos. Posteriormente se adicionaron 100µl de SEVAG (cloroformo alcohol isoamílico 24:1) y se mezcló durante 5 minutos con vórtex. Posteriormente se agregaron 100µl de TE1X y nuevamente fue mezclado con vórtex durante 30 segundos. El tubo fue centrifugado durante 5 minutos a 14,000 rpm. La fase acuosa superior fue transferida a un microtubo de 1.5 ml donde el ADN genómico fue precipitado con 2 volúmenes de etanol al 100% y mezclado por inversión. Nuevamente se centrifugó la muestra 5 minutos a 14,000 rpm y se descartó el sobrenadante. La pastilla de ADN genómico se lavó con 500µl de etanol al 70%. Finalmente, el tubo fue centrifugado 8 minutos a 10,000 rpm, se eliminó el sobrenadante y secó la pastilla de ADN a temperatura ambiente durante 2 a 4 horas posteriormente se resuspendió en 200µl de TE1x y se almacenó en refrigeración hasta el momento de su utilización. Para verificar la calidad y concentración, los ADN se analizaron en el equipo Nanodrop y se visualizaron en un gel de agarosa al 1%.

Genotipificación del polimorfismo rs5030625 -347 G→GA del CDH1

La genotipificación del polimorfismo para el promotor de CDH1 rs5030625 -347 G→GA, fue realizada utilizando PCR-RFLP con una modificación al método reportado por Zou et al.⁸⁸ La reacción de PCR fue realizada utilizando un volumen de 25 µL, utilizando 250ng de ADN genómico. Se agregó 0.5µM de cada uno de los oligonucleótidos iniciadores (CDH1 -347F 5'-GCCCCGACTTGTCTCTCTAC-3' y CDH1 -347R 5'-GGCCACAGCCAATCAGCA-3'), 0.2mM de dNTPs, 2mM de MgCl₂, 1U de Taq DNA Polimerasa (Promega), y 1X Buffer de reacción. Las condiciones utilizadas para la amplificación fueron 35 ciclos a 94 grados por 1 minuto, 62 grados por 1 minuto y 72 grados por 1 minuto en el termociclador MJ-Mini Biorad. Los productos obtenidos de la PCR fueron digeridos durante toda la noche a 37 grados con la endonucleasa de restricción BanII (New England Biolabs) siguiendo las indicaciones del fabricante. Todos los productos obtenidos a partir de las digestiones fueron resueltos mediante electroforesis en geles de Agarosa al 2.5%, teñidos con gel red y analizados en un sistema de documentación de geles (UVP modelo M-26; Upland, CA).

Genotipificación del polimorfismo rs16260 -160 C/A del CDH1

La genotipificación del polimorfismo para el promotor de CDH1 rs16260 -160 C/A, fue realizada utilizando PCR-RFLP con una modificación al método reportado por Liu et al.⁸⁹ La reacción de PCR fue realizada con un volumen de 25 µL, utilizando 250ng de ADN genómico, 0.5µM de cada uno de los

oligonucleótidos iniciadores (CDH1-160F 5'-TGATCCCAGGTCTTAGTGAG-3' y CDH1-160R 5'-AGTCTGAACTGACTT CCGCA-3'), 0.2mM de dNTPs, 2mM de MgCl₂, 1U de Taq DNA Polimerasa (Promega), 1X Buffer de reacción. Las condiciones utilizadas para la amplificación fueron 35 ciclos a 94 grados por 30 segundos, 56 grados por 30 segundos y 72 grados por 30 segundos en el termociclador MJ-Mini Biorad. Los productos obtenidos de la PCR fueron digeridos durante toda la noche a 60 grados con la endonucleasa de restricción BstEII (New England Biolabs) siguiendo las indicaciones del fabricante. Todos los productos obtenidos a partir de las digestiones fueron resueltos mediante electroforesis en geles de Agarosa al 2.5%, teñidos con gel red y analizados en un sistema de documentación de geles (UVP modelo M-26; Upland, CA).

Interpretación de las digestiones

En la tabla 4 se menciona como se realizó la interpretación de los geles de digestión para los polimorfismos rs5030625 -347 G→GA y rs16260 -160 C/A del CDH1 de la e-caderina.

Tabla 4 Interpretación de las digestiones

Polimorfismo	Primers	Secuencia	Endonucleasas de restricción	Normal	Mutante
<i>CDH1</i>	CDH1 -347 F	5'-GCCCCGACTTGTCTCTCTAC-3'	BamII	332+115 pb GA/GA	263+116+68 pb G/G
<i>rs5030625 -347 G→GA⁸⁸</i>	CDH1 -347 R	5'-GGCCACAGCCAATCAGCA-3'			332+263 +115+68 pb GA/G
<i>CDH1</i>	CDH1-160 F	5'-TGATCCCAGGTCTTAGTGAG-3'	BstEII	208+ 110 pb A/A	318 pb C/C
<i>rs16260 -160 C/A⁸⁹</i>	CDH1-160 R	5'-AGTCTGAACTGACTT CCGCA-3'			318 +208+ 110 pb C/A

Parámetros clínicos, antropométricos y heredofamiliares

A cada individuo incluido en este estudio se le determinó su peso y porcentaje de grasa corporal (FitScan Body Composition Monitor BC-585F), y la talla (báscula médica Nuevo León 218). Además, se recabaron los datos de antecedentes patológicos, no patológicos y heredofamiliares; fototipo y terapias utilizadas previamente para los casos.

Análisis estadístico

El análisis estadístico se realizó con el paquete estadístico para windows SPSS v21.0 (SPSS, Inc. Chicago, IL, USA) y con Epi-INFO TM 7 statistical program (Stone. Mountain, GA, USD Inc). Se utilizó estadística descriptiva para los datos demográficos, así como para variables definitorias. Para contrastar la normalidad, se realizaron las pruebas de Kolmogorov-Smirnov y Shapiro-Wilk. De acuerdo con el tipo de distribución presentado por los grupos (normal o no normal), se realizaron comparaciones de 2 grupos utilizando t de student y U de Mann Whitney, respectivamente. Las comparaciones de 3 grupos fueron realizadas utilizando las pruebas de análisis de varianza de una vía (ANOVA) para las variables con distribución normal y la prueba de H Kruskal-Wallis para las variables con distribución no normal. Adicionalmente, se aplicaron pruebas Post-Hoc para la comparación entre grupos (Tukey y Bonferroni para varianzas iguales; Tamhane y Dunnett T3 para varianzas diferentes). Se determinó la

asociación entre variables, utilizando prueba de chi-cuadrada (χ^2) y prueba exacta de Fisher. Un valor de $p \leq 0.05$ se consideró como significativo.

CAPÍTULO VII

RESULTADOS

Análisis demográfico

En este estudio fueron reclutados 131 casos y 129 controles. De éstos, 15 casos y 8 controles fueron eliminados al no poder realizarse la extracción de ADN genómico. Debido a esto finalmente se incluyeron un total de 116 casos y 121 controles. El grupo de casos estaba se constituyó por 49 hombres y 67 mujeres, la media de edad fue de 40.15 años y la presentación clínica más frecuente fue vitiligo generalizado (83.6%). En el grupo de los controles se incluyeron 45 hombres y 76 mujeres, la media de edad fue de 31.9 años. En la tabla 5 se describen las características demográficas, parámetros antropométricos y variedad clínicas de vitiligo de los individuos incluidos en la investigación.

Tabla 5 Características de los pacientes

Variable		Casos n:116 n (%)	Controles n:121 n (%)
Sexo	<i>Masculino</i>	49 (42.2%)	45 (37.2%)
	<i>Femenino</i>	67 (57.8%)	76 (62.8%)
Edad (años)		40.15 ± 12.8	31.9 ± 13.8
Peso (kg)		74.2 ± 16.5	74.1 ± 16.8
Talla (m)		1.64 ± 0.09	1.66 ± 0.08
IMC		27.46 ± 5.22	26.77 ± 5.36
Porcentaje de grasa corporal		31.58 ± 8.45	30.34 ± 9.16
Vitiligo	<i>Generalizado</i>	97 (83.6%)	NA
	<i>Acrofacial</i>	6 (5.2%)	NA
	<i>Mucoso</i>	1 (0.9%)	NA
	<i>Focal</i>	12 (10.3%)	NA

Resultados de análisis moleculares

Polimorfismo rs503062 -347 del gen CDH1

En la tabla 6 se presentan las frecuencias de los casos y controles de los genotipos del polimorfismo rs503062 -347 del gen CDH1. En ella podemos observar que el genotipo GA/G fue el más común tanto en los casos (79.3%) como en los controles (84.3%), seguido del genotipo GA/GA (casos 11.2% y controles 9.9%) y por último el genotipo GG (casos 9.5% y controles 5.8%) en ambos grupos. En la figura 6 se presenta gel ejemplo de los genotipos. Al realizar el análisis estadístico no se observó relación entre el desarrollo de vitiligo y el polimorfismo estudiado ($p=0.512$), incluso al realizar subanálisis.

Tabla 6 Frecuencias de los genotipos del polimorfismo rs503062 -347 del gen CDH1

CDH1 -347	Casos 116 (100%)	Controles 121 (100%)	Chi 2	p
	n (%)	n (%)		
GG	11 (9.5%)	7 (5.8%)	1.339	0.512
GA/G	92 (79.3%)	102 (84.3%)		
GA/GA	13 (11.2%)	12 (9.9%)		

Variables antropométricas y polimorfismo rs503062 -347 del gen CDH1

En la tabla 7 se presentan los genotipos del polimorfismo rs503062 -347 del gen CDH1 del grupo de casos y las variables peso, talla, IMC y porcentaje de grasa

corporal con su desviación estándar. El análisis estadístico no fue significativo para la asociación de alguna de estas variables continuas y el riesgo de desarrollar vitiligo.

Tabla 7 Variables antropométricas y genotipos del polimorfismo rs503062 -347 del gen CDH1

Variable	CDH1 -347			
Genotipo	GG	GA/G	GA/GA	p
Peso (Kg)	74.20 ± 9.44	74.33 ± 16.19	73.55± 23.60	0.712
Talla (m)	1.63 ± 0.104	1.64 ± 0.088	1.63 ± 0.101	0.704
IMC	27.76 ± 2.33	27.45 ± 5.30	27.26 ± 6.64	0.808
Porcentaje de grasa	28.99 ± 11.50	31.37 ± 8.76	32.77 ± 6.92	0.576

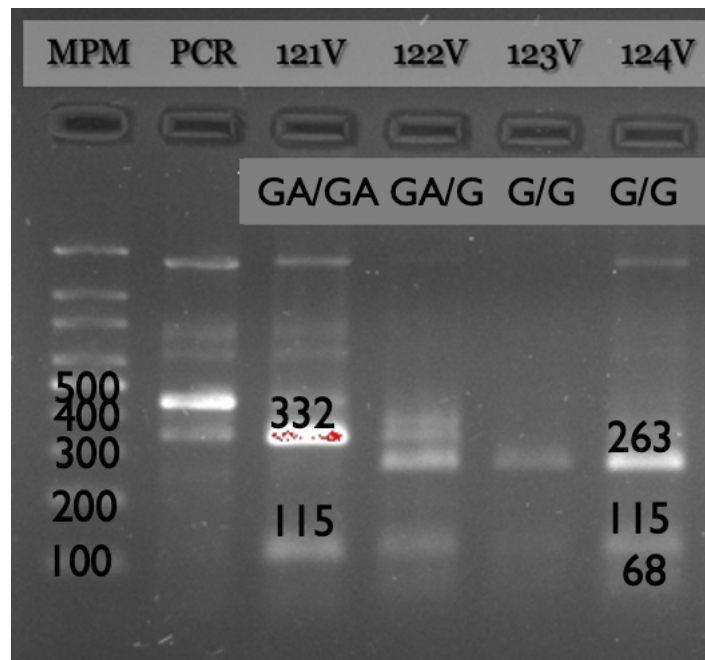


Figura 6 Gel de los genotipos del polimorfismo rs503062 -347 del gen CDH1

Polimorfismo de rs16260 -160 del gen CDH1

En la tabla 8 se presentan las frecuencias de los genotipos del polimorfismo rs16260 -160 del gen CDH1. En el grupo de casos predominó el genotipo AA (60.4%) seguido del genotipo CA (33.6%) y por último el genotipo CC (6%). En cambio, en el grupo de los controles el genotipo AA fue el más frecuente (47.1%), seguido del genotipo CA (44.6%) y por último el genotipo menos frecuente al igual en los casos fue el CC (8.3%). En la figura 7 se presenta un gel ejemplo de los genotipos. Al realizar el análisis estadístico se obtuvo un chi cuadrado de 4.17, con una $p=0.124$, por lo tanto, se consideró como no significativo. Pero debido a que el valor de chi cuadrado sugería una diferencia entre ambos grupos se realizó un subanálisis en el que se comparó un modelo genético del genotipo AA vs CA/CC, observándose una asociación entre el riesgo de desarrollar vitiligo al tener el genotipo AA comparado a los genotipos CA/CC ($p=0.041$, OR 1.709, CI 95% 1.020-2.861) (tabla 9).

Tabla 8 Frecuencias de los genotipos del polimorfismo rs16260 -160 del gen CDH1

CDH1 -160	Casos 116 (100%)	Controles 121 (100%)	Chi 2	p
	n (%)	n (%)		
AA	70 (60.4%)	57 (47.1%)	4.176	0.1247
CA	39 (33.6%)	54 (44.6%)		
CC	7 (6%)	10 (8.3%)		

**Tabla 9 Modelo genético comparando el genotipo AA vs CA/CC del polimorfismo rs16260
-160 del gen CDH1**

CDH1 -160	Casos 116 (100%)	Controles 121 (100%)	Chi 2	p	OR	CI 95%
	n (%)	n (%)				
AA	70 (60.3%)	57 (47.1%)	4.17	0.041	1.709	1.020-2.861
CA/CC	46 (39.7%)	64 (52.9%)	4.17	0.041	0.585	0.349-0.980

Variables antropométricas y polimorfismo rs16260 -160 del gen CDH1

En la tabla 10 se presentan los genotipos del polimorfismo rs16260 -160 del gen CDH1 del grupo de casos y las variables peso, talla, IMC y porcentaje de grasa corporal con su desviación estándar. El análisis estadístico no fue significativo para la asociación de alguna de estas variables continuas y el riesgo de desarrollar vitiligo.

**Tabla 10 Variables antropométricas y genotipos del polimorfismo rs16260 -160 del gen
CDH1**

Variable	CDH1 -160			
Genotipo	AA	CA	CC	p
Peso (kg)	72.71 ± 13.37	77.70 ± 21.43	70.10 ± 12.28	0.609
Talla (m)	1.65 ± 0.084	1.63 ± 0.098	1.64 ± 0.113	0.537
IMC	26.80 ± 4.10	28.90 ± 6.86	25.96 ± 3.18	0.096
Porcentaje de grasa	30.89 ± 8.27	32.57 ± 10.09	28.36 ± 6.39	0.327

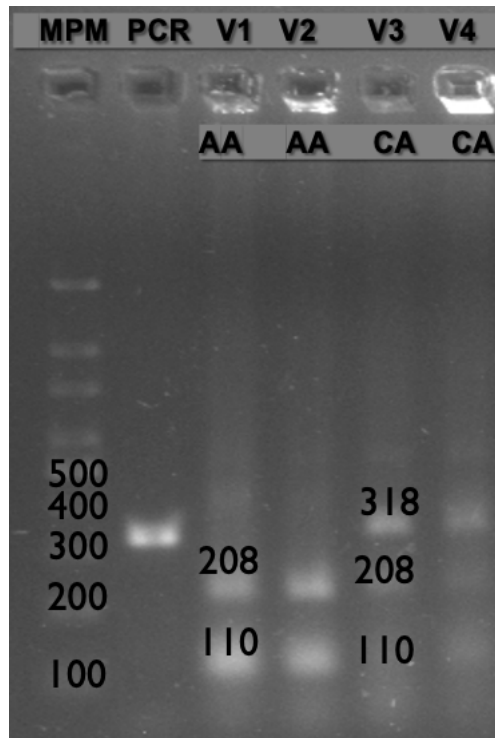


Figura 7 Gel de los genotipos del polimorfismo rs16260 -160 del gen CDH1

CAPÍTULO VIII

DISCUSIÓN

El polimorfismo rs10431924 del gen CDH1 de la e-caderina es el único previamente estudiado en su asociación con el riesgo a desarrollar vitiligo. En el estudio de Terle et al, se describe una asociación positiva con el alelo T del gen, particularmente cuando se acompañaba de la presencia de comorbilidades autoinmunes. Por otra parte, Almasi-Nasrabadi et al, reveló una asociación entre el riesgo de desarrollar vitiligo y el genotipo CC, también se correlacionó el genotipo CC con edad tardía de aparición, tipo clínico de vitiligo, ausencia de comorbilidades autoinmunes e historial familiar de trastornos autoinmunes. Asimismo, el genotipo de TT se encontraba significativamente aumentado en pacientes con comorbilidades autoinmunes en comparación a los controles sanos.^{86,87}

Los polimorfismos rs503062 -347 y rs16260-160 del gen CDH1 de la e-caderina han sido ampliamente estudiados en el riesgo a desarrollar neoplasias, principalmente gastrointestinales.⁹⁰ En un meta-análisis se observó que los polimorfismo del promotor -160, el alelo A disminuyó el riesgo de desarrollar cáncer colorectal mientras que el alelo GA del polimorfismo del promotor -347 incrementó el riesgo de cáncer colorectal.⁹⁰ Este polimorfismo no ha sido previamente estudiado en pacientes con vitiligo, en el presente estudio se

observó que el genotipo AA polimorfismo rs16260 -160 del gen CDH1 parece asociarse al desarrollo de vitiligo al compararlo con los genotipos CC/CA.

Los hallazgos en este estudio contribuyen a apoyar el rol que tienen los polimorfismos del CDH1 en el desarrollo de vitiligo; al ser este el primer estudio en encontrar esta asociación es necesario confirmarlo en posteriores estudios y en diferentes poblaciones; esto debido a que ciertos polimorfismos pueden conferir riesgo solamente en determinadas poblaciones. El vitiligo es una enfermedad multifactorial y su fisiopatología aún no esta completamente dilucidada. Los cambios en la e-caderina pueden tener un rol importante y ser el primer paso que posteriormente desencadena la inflamación contra el melanocito y finalmente su pérdida.

CAPÍTULO IX

CONCLUSIÓN

Este es el primer estudio de casos y controles en una población mexicana de los polimorfismos de la e-caderina y su asociación al riesgo de desarrollar vitiligo. Más aún, esta es la primera vez que se investigan los polimorfismos rs16260 -160 y rs503625 -347 del gen CDH1 en pacientes con vitiligo para conocer si la presencia de estos confiere un riesgo para desarrollar la enfermedad.

Polimorfismo rs503062 -347 del gen CDH1

El polimorfismo del CHD1 rs16260 -160 el genotipo AA vs CC/CA se encuentra asociado al desarrollo de vitiligo en población mexicana (p 0.041, OR 1.709, CI 95% 1.020-2.861).

Polimorfismo de rs16260 -160 del gen CDH1

El polimorfismo del CDH1 rs5030625 -347 no parece estar relacionado con riesgo a desarrollo de vitiligo en población mexicana (p 0.512).

El presente estudio concuerda con los hallazgos previamente descritos sobre el rol que pudieran tener los polimorfismos del gen CDH1 en el desarrollo de vitiligo.

Es necesario la realización de más estudios de los polimorfismos CHD1 rs16260 -160 y rs5030625 -347 para validar los resultados encontrados en esta población.

CAPÍTULO X

BIBLIOGRAFÍA

1. Le Poole IC, van den Wijngaard RM, Westerhof W, Dutrieux RP, Das PK. Presence or absence of melanocytes in vitiligo lesions: An immunohistochemical investigation. *The Journal of investigative dermatology*. Jun 1993;100(6):816-22.
2. Salinas-Santander M, Díaz-García D, Rojas-Martínez A, et al. Tumor necrosis factor- α -308G/A polymorphism is associated with active vitiligo vulgaris in a northeastern Mexican population. *Exp Ther Med*. May 2012;3(5):893-897. doi:10.3892/etm.2012.508
3. Bergqvist C, Ezzedine K. Vitiligo: A Review. *Dermatology*. 2020;236(6):571-592. doi:10.1159/000506103
4. Ezzedine K, Eleftheriadou V, Whitton M, van Geel N. Vitiligo. *Lancet (London, England)*. Jul 2015;386(9988):74-84. doi:10.1016/S0140-6736(14)60763-7
5. Krüger C, Schallreuter KU. A review of the worldwide prevalence of vitiligo in children/adolescents and adults. *International journal of dermatology*. Oct 2012;51(10):1206-12. doi:10.1111/j.1365-4632.2011.05377.x
6. Sehgal VN, Srivastava G. Vitiligo: Compendium of clinico-epidemiological features. *Indian journal of dermatology, venereology and leprology*. 2007 May-Jun 2007;73(3):149-56.
7. Martis J, Bhat R, Nandakishore B, Shetty JN. A clinical study of vitiligo. *Indian journal of dermatology, venereology and leprology*. 2002 Mar-Apr 2002;68(2):92-3.

8. Cesar Silva de Castro C, Miot HA. Prevalence of vitiligo in Brazil-A population survey. *Pigment cell & melanoma research*. 05 2018;31(3):448-450. doi:10.1111/pcmr.12681
9. Zhang Y, Cai Y, Shi M, et al. The prevalence of vitiligo: A meta-analysis. *PLoS One*. 2016 2016;11(9):e0163806. doi:10.1371/journal.pone.0163806
10. Wang X, Du J, Wang T, et al. Prevalence and clinical profile of vitiligo in China: A community-based study in six cities. *Acta Derm Venereol*. Jan 2013;93(1):62-5. doi:10.2340/00015555-1397
11. Picardo M, Dell'Anna ML, Ezzedine K, et al. Vitiligo. *Nat Rev Dis Primers*. Jun 4 2015;1:15011. doi:10.1038/nrdp.2015.11
12. Speeckaert R, van Geel N. Vitiligo: An Update on Pathophysiology and Treatment Options. *Am J Clin Dermatol*. Dec 2017;18(6):733-744. doi:10.1007/s40257-017-0298-5
13. Rodrigues M, Ezzedine K, Hamzavi I, Pandya AG, Harris JE, Vitiligo Working G. New discoveries in the pathogenesis and classification of vitiligo. *Journal of the American Academy of Dermatology*. Jul 2017;77(1):1-13. doi:10.1016/j.jaad.2016.10.048
14. Said-Fernandez SL, Sanchez-Domínguez CN, Salinas-Santander MA, et al. Novel immunological and genetic factors associated with vitiligo: A review. *Exp Ther Med*. 2021/04/01 2021;21(4):312. doi:10.3892/etm.2021.9743
15. Puri N, Mojamdar M, Ramaiah A. In vitro growth characteristics of melanocytes obtained from adult normal and vitiligo subjects. *The Journal of investigative dermatology*. Apr 1987;88(4):434-8. doi:10.1111/1523-1747.ep12469795

16. Denat L, Kadekaro AL, Marrot L, Leachman SA, Abdel-Malek ZA. Melanocytes as instigators and victims of oxidative stress. *The Journal of investigative dermatology*. Jun 2014;134(6):1512-1518. doi:10.1038/jid.2014.65
17. Dell'Anna ML, Ottaviani M, Albanesi V, et al. Membrane lipid alterations as a possible basis for melanocyte degeneration in vitiligo. *The Journal of investigative dermatology*. May 2007;127(5):1226-33. doi:10.1038/sj.jid.5700700
18. van den Boorn JG, Picavet DI, van Swieten PF, et al. Skin-depigmenting agent monobenzone induces potent T-cell autoimmunity toward pigmented cells by tyrosinase haptenation and melanosome autophagy. *The Journal of investigative dermatology*. Jun 2011;131(6):1240-51. doi:10.1038/jid.2011.16
19. Dell'anna ML, Picardo M. A review and a new hypothesis for non-immunological pathogenetic mechanisms in vitiligo. *Pigment Cell Res*. Oct 2006;19(5):406-11. doi:10.1111/j.1600-0749.2006.00333.x
20. Schallreuter KU, Bahadoran P, Picardo M, et al. Vitiligo pathogenesis: autoimmune disease, genetic defect, excessive reactive oxygen species, calcium imbalance, or what else? *Experimental dermatology*. Feb 2008;17(2):139-40; discussion 141-60. doi:10.1111/j.1600-0625.2007.00666_1.x
21. Jin Y, Mailloux CM, Gowan K, et al. NALP1 in vitiligo-associated multiple autoimmune disease. *N Engl J Med*. Mar 2007;356(12):1216-25. doi:10.1056/NEJMoa061592
22. Yu R, Broady R, Huang Y, et al. Transcriptome analysis reveals markers of aberrantly activated innate immunity in vitiligo lesional and non-lesional skin. *PLoS One*. 2012;7(12):e51040. doi:10.1371/journal.pone.0051040

23. Norris DA, Kissinger RM, Naughton GM, Bystryn JC. Evidence for immunologic mechanisms in human vitiligo: patients' sera induce damage to human melanocytes in vitro by complement-mediated damage and antibody-dependent cellular cytotoxicity. *The Journal of investigative dermatology*. Jun 1988;90(6):783-9. doi:10.1111/1523-1747.ep12461505
24. Ongenae K, Van Geel N, Naeyaert JM. Evidence for an autoimmune pathogenesis of vitiligo. *Pigment Cell Res*. Apr 2003;16(2):90-100. doi:10.1034/j.1600-0749.2003.00023.x
25. Ogg GS, Rod Dunbar P, Romero P, Chen JL, Cerundolo V. High frequency of skin-homing melanocyte-specific cytotoxic T lymphocytes in autoimmune vitiligo. *J Exp Med*. Sep 21 1998;188(6):1203-8. doi:10.1084/jem.188.6.1203
26. Wańkowicz-Kalińska A, van den Wijngaard RM, Tigges BJ, et al. Immunopolarization of CD4⁺ and CD8⁺ T cells to Type-1-like is associated with melanocyte loss in human vitiligo. *Lab Invest*. May 2003;83(5):683-95. doi:10.1097/01.lab.0000069521.42488.1b
27. Benzekri L, Gauthier Y. Clinical markers of vitiligo activity. *Journal of the American Academy of Dermatology*. May 2017;76(5):856-862. doi:10.1016/j.jaad.2016.12.040
28. Xie H, Zhou F, Liu L, et al. Vitiligo: How do oxidative stress-induced autoantigens trigger autoimmunity? *J Dermatol Sci*. Jan 2016;81(1):3-9. doi:10.1016/j.jdermsci.2015.09.003

29. van den Boorn JG, Konijnenberg D, DelleMijn TA, et al. Autoimmune destruction of skin melanocytes by perilesional T cells from vitiligo patients. *The Journal of investigative dermatology*. Sep 2009;129(9):2220-32. doi:10.1038/jid.2009.32
30. Harris JE, Harris TH, Weninger W, Wherry EJ, Hunter CA, Turka LA. A mouse model of vitiligo with focused epidermal depigmentation requires IFN-gamma for autoreactive CD8(+) T-cell accumulation in the skin. *The Journal of investigative dermatology*. Jul 2012;132(7):1869-76. doi:10.1038/jid.2011.463
31. Boukhedouni N, Martins C, Darrigade AS, et al. Type-1 cytokines regulate MMP-9 production and E-cadherin disruption to promote melanocyte loss in vitiligo. *JCI Insight*. Jun 4 2020;5(11)doi:10.1172/jci.insight.133772
32. Rashighi M, Agarwal P, Richmond JM, et al. CXCL10 is critical for the progression and maintenance of depigmentation in a mouse model of vitiligo. *Sci Transl Med*. Feb 2014;6(223):223ra23. doi:10.1126/scitranslmed.3007811
33. Wang XX, Wang QQ, Wu JQ, et al. Increased expression of CXCR3 and its ligands in patients with vitiligo and CXCL10 as a potential clinical marker for vitiligo. *The British journal of dermatology*. Jun 2016;174(6):1318-26. doi:10.1111/bjd.14416
34. Schwartz DM, Bonelli M, Gadina M, O'Shea JJ. Type I/II cytokines, JAKs, and new strategies for treating autoimmune diseases. *Nat Rev Rheumatol*. Jan 2016;12(1):25-36. doi:10.1038/nrrheum.2015.167
35. Abdou AG, Maraee A, Yassien H, Sarhan M. Immunohistochemistry of Janus Kinase 1 (JAK1) Expression in Vitiligo. *J Pathol Transl Med*. Nov 2018;52(6):363-368. doi:10.4132/jptm.2018.09.18

36. Ben Ahmed M, Zaraa I, Rekik R, et al. Functional defects of peripheral regulatory T lymphocytes in patients with progressive vitiligo. *Pigment cell & melanoma research*. Jan 2012;25(1):99-109. doi:10.1111/j.1755-148X.2011.00920.x
37. Lin M, Zhang BX, Shen N, et al. Regulatory T cells from active non-segmental vitiligo exhibit lower suppressive ability on CD8+CLA+ T cells. *Eur J Dermatol*. Nov-Dec 2014;24(6):676-82. doi:10.1684/ejd.2014.2436
38. Dwivedi M, Kemp EH, Laddha NC, Mansuri MS, Weetman AP, Begum R. Regulatory T cells in vitiligo: Implications for pathogenesis and therapeutics. *Autoimmun Rev*. Jan 2015;14(1):49-56. doi:10.1016/j.autrev.2014.10.002
39. Klarquist J, Denman CJ, Hernandez C, et al. Reduced skin homing by functional Treg in vitiligo. *Pigment cell & melanoma research*. Apr 2010;23(2):276-86. doi:10.1111/j.1755-148X.2010.00688.x
40. Eby JM, Kang HK, Tully ST, et al. CCL22 to Activate Treg Migration and Suppress Depigmentation in Vitiligo. *The Journal of investigative dermatology*. Jun 2015;135(6):1574-1580. doi:10.1038/jid.2015.26
41. Lee AY. Role of keratinocytes in the development of vitiligo. *Annals of dermatology*. May 2012;24(2):115-25. doi:10.5021/ad.2012.24.2.115
42. Bakry OA, Hagag MM, Kandil MA, Shehata WA. Aquaporin 3 and E-Cadherin Expression in Perilesional Vitiligo Skin. *Journal of clinical and diagnostic research : JCDR*. Dec 2016;10(12):Wc01-wc06. doi:10.7860/jcdr/2016/22730.8959
43. Grill C, Benzekri L, Rubod A, et al. Epidermal melanocytes in segmental vitiligo show altered expression of E-cadherin, but not P-cadherin. *The British journal of dermatology*. May 2018;178(5):1204-1206. doi:10.1111/bjd.16352

44. Wagner RY, Luciani F, Cario-Andre M, et al. Altered E-Cadherin Levels and Distribution in Melanocytes Precede Clinical Manifestations of Vitiligo. *The Journal of investigative dermatology*. Jul 2015;135(7):1810-1819. doi:10.1038/jid.2015.25
45. Kundu RV, Mhlaba JM, Rangel SM, Le Poole IC. The convergence theory for vitiligo: A reappraisal. *Experimental dermatology*. 06 2019;28(6):647-655. doi:10.1111/exd.13677
46. Goh BK, Pandya AG. Presentations, Signs of Activity, and Differential Diagnosis of Vitiligo. *Dermatol Clin*. Apr 2017;35(2):135-144. doi:10.1016/j.det.2016.11.004
47. Ezzedine K, Lim HW, Suzuki T, et al. Revised classification/nomenclature of vitiligo and related issues: the Vitiligo Global Issues Consensus Conference. *Pigment cell & melanoma research*. May 2012;25(3):E1-13. doi:10.1111/j.1755-148X.2012.00997.x
48. Whitton ME, Pinart M, Batchelor J, et al. Interventions for vitiligo. *Cochrane Database Syst Rev*. Feb 2015;(2):CD003263. doi:10.1002/14651858.CD003263.pub5
49. Taieb A, Alomar A, Böhm M, et al. Guidelines for the management of vitiligo: The European Dermatology Forum consensus. *The British journal of dermatology*. Jan 2013;168(1):5-19. doi:10.1111/j.1365-2133.2012.11197.x
50. Gawkrödger DJ, Ormerod AD, Shaw L, et al. Guideline for the diagnosis and management of vitiligo. *The British journal of dermatology*. Nov 2008;159(5):1051-76. doi:10.1111/j.1365-2133.2008.08881.x
51. Njoo MD, Spuls PI, Bos JD, Westerhof W, Bossuyt PM. Nonsurgical repigmentation therapies in vitiligo. Meta-analysis of the literature. *Arch Dermatol*. Dec 1998;134(12):1532-40. doi:10.1001/archderm.134.12.1532

52. Felsten LM, Alikhan A, Petronic-Rosic V. Vitiligo: a comprehensive overview Part II: treatment options and approach to treatment. *Journal of the American Academy of Dermatology*. Sep 2011;65(3):493-514. doi:10.1016/j.jaad.2010.10.043
53. Chang HC, Hsu YP, Huang YC. The effectiveness of topical calcineurin inhibitors compared with topical corticosteroids in the treatment of vitiligo: A systematic review and meta-analysis. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 01 2020;82(1):243-245. doi:10.1016/j.jaad.2019.07.108
54. Kumaran MS, Kaur I, Kumar B. Effect of topical calcipotriol, betamethasone dipropionate and their combination in the treatment of localized vitiligo. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. Mar 2006;20(3):269-73. doi:10.1111/j.1468-3083.2006.01420.x
55. Chiavérini C, Passeron T, Ortonne JP. Treatment of vitiligo by topical calcipotriol. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. Mar 2002;16(2):137-8. doi:10.1046/j.1468-3083.2002.00407.x
56. Naini FF, Shooshtari AV, Ebrahimi B, Molaei R. The effect of pseudocatalase/superoxide dismutase in the treatment of vitiligo: A pilot study. *J Res Pharm Pract*. Oct 2012;1(2):77-80. doi:10.4103/2279-042X.108375
57. Schallreuter KU, Krüger C, Würfel BA, Panske A, Wood JM. From basic research to the bedside: efficacy of topical treatment with pseudocatalase PC-KUS in 71 children with vitiligo. *International journal of dermatology*. Jul 2008;47(7):743-53. doi:10.1111/j.1365-4632.2008.03660.x
58. Bakis-Petsoglou S, Le Guay JL, Wittal R. A randomized, double-blinded, placebo-controlled trial of pseudocatalase cream and narrowband ultraviolet B in the treatment of

vittiligo. *The British journal of dermatology*. Oct 2009;161(4):910-7. doi:10.1111/j.1365-2133.2009.09252.x

59. Liu LY, Strassner JP, Refat MA, Harris JE, King BA. Repigmentation in vittiligo using the Janus kinase inhibitor tofacitinib may require concomitant light exposure. *Journal of the American Academy of Dermatology*. Oct 2017;77(4):675-682.e1. doi:10.1016/j.jaad.2017.05.043

60. Rothstein B, Joshipura D, Saraiya A, et al. Treatment of vittiligo with the topical Janus kinase inhibitor ruxolitinib. *Journal of the American Academy of Dermatology*. Jun 2017;76(6):1054-1060.e1. doi:10.1016/j.jaad.2017.02.049

61. Rosmarin D, Pandya AG, Lebwohl M, et al. Ruxolitinib cream for treatment of vittiligo: a randomised, controlled, phase 2 trial. *Lancet (London, England)*. 07 2020;396(10244):110-120. doi:10.1016/S0140-6736(20)30609-7

62. Mobasher P, Guerra R, Li SJ, Frangos J, Ganesan AK, Huang V. Open-label pilot study of tofacitinib 2% for the treatment of refractory vittiligo. *The British journal of dermatology*. 04 2020;182(4):1047-1049. doi:10.1111/bjd.18606

63. Kamala Subhashini P, Sankar K, Chandrakala K, Venkataramana V. Comparative Study Of Efficacy and Safety of Topical Active Fragment of Basic Fibroblast Growth Factor (B FGF) 0.1% Solution V/S Betamethasone Valerate 0.1% Ointment in the Treatment of Vittiligo Patients. *IOSR Journal of Dental and Medical Sciences*. 2015;14(6):41-47.

64. Nowroozpoor Dailami K, Hosseini A, Rahmatpour Rokni G, et al. Efficacy of topical latanoprost in the treatment of eyelid vittiligo: A randomized, double-blind clinical trial study. *Dermatol Ther*. 01 2020;33(1):e13175. doi:10.1111/dth.13175

65. Abdelmaksoud A, Dave DD, Lotti T, Vestita M. Topical methotrexate 1% gel for treatment of vitiligo: A case report and review of the literature. *Dermatol Ther.* 09 2019;32(5):e13013. doi:10.1111/dth.13013
66. Kim SM, Lee HS, Hann SK. The efficacy of low-dose oral corticosteroids in the treatment of vitiligo patients. *International journal of dermatology.* Jul 1999;38(7):546-50. doi:10.1046/j.1365-4362.1999.00623.x
67. Lotti T, Agarwal K, Podder I, et al. Safety of the current drug treatments for vitiligo. *Expert Opin Drug Saf.* Feb 2020;doi:10.1080/14740338.2020.1729737
68. Seiter S, Ugurel S, Tilgen W, Reinhold U. Use of high-dose methylprednisolone pulse therapy in patients with progressive and stable vitiligo. *International journal of dermatology.* Aug 2000;39(8):624-7.
69. Kanwar AJ, Mahajan R, Parsad D. Low-dose oral mini-pulse dexamethasone therapy in progressive unstable vitiligo. *J Cutan Med Surg.* 2013 Jul-Aug 2013;17(4):259-68. doi:10.2310/7750.2013.12053
70. Majid I, Imran S, Batool S. Apremilast is effective in controlling the progression of adult vitiligo: A case series. *Dermatol Ther.* Apr 2019:e12923. doi:10.1111/dth.12923
71. Craiglow BG, King BA. Tofacitinib citrate for the treatment of vitiligo: A pathogenesis-directed therapy. *JAMA Dermatol.* Oct 2015;151(10):1110-2. doi:10.1001/jamadermatol.2015.1520
72. Parsad D, Kanwar A. Oral minocycline in the treatment of vitiligo--a preliminary study. *Dermatol Ther.* 2010 May-Jun 2010;23(3):305-7. doi:10.1111/j.1529-8019.2010.01328.x

73. Al-Kuraishy H, Hussian N, Al-Naimi M, Al-Gareeb A. Statins role in vitiligo: A mini-review. Review Article. *Turkish Journal of Dermatology*. January 1, 2020 2020;14(1):1-7. doi:10.4103/tjd.tjd_38_19
74. Taneja A, Kumari A, Vyas K, Khare AK, Gupta LK, Mittal AK. Cyclosporine in treatment of progressive vitiligo: An open-label, single-arm interventional study. *Indian journal of dermatology, venereology and leprology*. 2019 Sep-Oct 2019;85(5):528-531. doi:10.4103/ijdv.IJDVL_656_18
75. Bishnoi A, Vinay K, Kumaran MS, Parsad D. Oral mycophenolate mofetil as a stabilizing treatment for progressive non-segmental vitiligo: results from a prospective, randomized, investigator-blinded pilot study. *Arch Dermatol Res*. Jul 2020;doi:10.1007/s00403-020-02108-8
76. Rodrigues M, Ezzedine K, Hamzavi I, Pandya AG, Harris JE, Group VW. Current and emerging treatments for vitiligo. *Journal of the American Academy of Dermatology*. Jul 2017;77(1):17-29. doi:10.1016/j.jaad.2016.11.010
77. Wu CS, Yu CL, Lan CC, Yu HS. Narrow-band ultraviolet-B stimulates proliferation and migration of cultured melanocytes. *Experimental dermatology*. Dec 2004;13(12):755-63. doi:10.1111/j.0906-6705.2004.00221.x
78. Mohammad TF, Al-Jamal M, Hamzavi IH, et al. The Vitiligo Working Group recommendations for narrowband ultraviolet B light phototherapy treatment of vitiligo. *Journal of the American Academy of Dermatology*. May 2017;76(5):879-888. doi:10.1016/j.jaad.2016.12.041

79. Bae JM, Jung HM, Hong BY, Lee JH, Choi WJ, Kim GM. Phototherapy for Vitiligo: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Dermatol.* 07 2017;153(7):666-674. doi:10.1001/jamadermatol.2017.0002
80. Shi Q, Li K, Fu J, et al. Comparison of the 308-nm excimer laser with the 308-nm excimer lamp in the treatment of vitiligo--a randomized bilateral comparison study. *Photodermatol Photoimmunol Photomed.* Feb 2013;29(1):27-33. doi:10.1111/phpp.12015
81. Falabella R. Surgical treatment of vitiligo: why, when and how. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* Sep 2003;17(5):518-20. doi:10.1046/j.1468-3083.2003.00718.x
82. Lee DY, Choi SC, Lee DY. A proposal for the treatment guideline in segmental vitiligo. *International journal of dermatology.* Oct 2012;51(10):1274-5. doi:10.1111/j.1365-4632.2010.04694.x
83. Lommerts JE, Uitentuis SE, Bekkenk MW, de Rie MA, Wolkerstorfer A. The role of phototherapy in the surgical treatment of vitiligo: a systematic review. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* Sep 2018;32(9):1427-1435. doi:10.1111/jdv.14950
84. Gou D, Currimbhoy S, Pandya AG. Suction blister grafting for vitiligo: efficacy and clinical predictive factors. *Dermatol Surg.* May 2015;41(5):633-9. doi:10.1097/DSS.0000000000000341
85. Njoo MD, Westerhof W, Bos JD, Bossuyt PM. A systematic review of autologous transplantation methods in vitiligo. *Arch Dermatol.* Dec 1998;134(12):1543-9. doi:10.1001/archderm.134.12.1543

86. Almasi-Nasrabadi M, Amoli MM, Robati RM, Rajabi F, Ghalamkarpour F, Gauthier Y. CDH1 and DDR1 common variants confer risk to vitiligo and autoimmune comorbidities. *Gene*. Jun 5 2019;700:17-22. doi:10.1016/j.gene.2019.03.026
87. Tarle RG, Silva de Castro CC, do Nascimento LM, Mira MT. Polymorphism of the E-cadherin gene CDH1 is associated with susceptibility to vitiligo. *Experimental dermatology*. Apr 2015;24(4):300-2. doi:10.1111/exd.12641
88. Zou XP, Dai WJ, Cao J. CDH1 promoter polymorphism (-347G-->GA) is a possible prognostic factor in sporadic colorectal cancer. *World J Gastroenterol*. Nov 14 2009;15(42):5340-5. doi:10.3748/wjg.15.5340
89. Liu YC, Shen CY, Wu HS, et al. Helicobacter pylori infection in relation to E-cadherin gene promoter polymorphism and hypermethylation in sporadic gastric carcinomas. *World J Gastroenterol*. Sep 7 2005;11(33):5174-9. doi:10.3748/wjg.v11.i33.5174
90. Wang Y, Yang H, Li L, Wang H, Zhang C, Xia X. E-cadherin (CDH1) gene promoter polymorphism and the risk of colorectal cancer : a meta-analysis. *Int J Colorectal Dis*. Feb 2012;27(2):151-8. doi:10.1007/s00384-011-1320-7

CAPÍTULO XI

RESUMEN AUTOBIOGRÁFICO

David Emmanuel Kubelis López

Candidato para el grado de Especialidad en Dermatología

Tesis: Análisis de polimorfismos de la e-caderina y asociación con el riesgo de desarrollar vitiligo

Campo de estudio: Ciencias de la salud

Biografía: Nacido el 11 de marzo de 1988 en Tijuana, Baja California, México. Hijo de Laura López Rodríguez y Basilio Kubelis Díaz. Hermanos: Miriam Dafné Kubelis López y Basilio Adrián Kubelis López. Abuelos maternos: Christina Rodríguez Arriaga y Jaime López Ramírez. Abuelos paternos: Servanda Díaz Beltrán y Pedro Kubelis Lambrópulos.

Educación: Primaria, secundaria y bachillerato en el Instituto México, en Tijuana, B.C. Egresado de la Facultad de Medicina y Psicología de la Universidad Autónoma de Baja California, grado obtenido Médico (2006-2012).



UANL

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE NUEVO LEÓN



FACULTAD DE MEDICINA Y HOSPITAL UNIVERSITARIO

Dr. med. Felipe Arturo Morales Martínez

13 de Diciembre de 2021

Subdirector de Estudios de Posgrado

Presente .-

Por medio de la presente, me permito saludarlo y a su vez informar que el trabajo de tesis del **Dr. David Emmanuel Kubelis López**, con matrícula 1940934, titulado **"Análisis de polimorfismos de la e-caderina y asociación con el riesgo de desarrollar vitiligo"** fue evaluado mediante la herramienta Turnitin para la detección de similitud y plagio.

Los resultados fueron los siguientes:

-Porcentaje de similitud: 15%

-Similitud máxima con documentos existentes: 3%

En base a lo anterior y a la reglamentación de no superar un 30% de similitud, me permito dictaminar que no considero que exista evidencia de plagio en el trabajo.

Se adjunta el dictamen de Turnitin en caso de ser requerido para su verificación.

Sin más por el momento, quedo de usted.

Atentamente,

"Alere Flamman Veritatis"

Monterrey, NL.

Dra. med. Minerva Gómez Flores

Coordinadora de Enseñanza de Posgrado del

Programa de Especialización en Dermatología

Hospital Universitario "Dr. José E. González"

SERVICIO DE DERMATOLOGÍA

Av. Francisco I. Madero Pte. s/n y Av. Gonzalitos, Col. Mitras Centro,
C.P. 64460, Monterrey, N.L., México. Tel.: (81) 8348 1465,
Conmutador: (81) 8389 1111, ext. 3198, Fax: (81) 8348 4407
www.dermatologiauanl.com



DERMATOLOGÍA
HOSPITAL UNIVERSITARIO

Informe de Originalidad Turnitin

ANÁLISIS DE POLIMORFISMOS DE LA E-CADERINA Y ASOCIACIÓN CON EL
RIESGO DE DESARROLLAR VITILIGO por David Emmanuel Kubelis Lopez



Desde Tesis David (Tesis)

- Procesado el 10-dic.-2021 1:33 p. m. CST
- Identificador: 1726864796
- Número de palabras: 8956

Índice de similitud

15%

Similitud según fuente

Internet Sources:

14%

Publicaciones:

3%

Trabajos del estudiante:

7%

fuentes:

- 1 3% match (trabajos de los estudiantes desde 01-nov.-2016)
[Submitted to Universidad Autónoma de Nuevo León on 2016-11-01](#)
- 2 2% match (trabajos de los estudiantes desde 04-nov.-2016)
[Submitted to Universidad Autónoma de Nuevo León on 2016-11-04](#)
- 3 2% match ()
[Ocampo Candiani, Jorge de Jesús. "Caracterización molecular del microambiente de la piel en pacientes con vitiligo, para la búsqueda de biomarcadores indicadores de respuesta a tratamiento.", 2016](#)
- 4 1% match (trabajos de los estudiantes desde 25-nov.-2019)
[Submitted to Universidad Autónoma de Nuevo León on 2019-11-25](#)
- 5 1% match ()
[Cantú Salinas, Cristina Susana. "Genes y polimorfismos en tnf alfa, aire y foxd3 en pacientes con alopecia areata en el noreste de México", 2015](#)
- 6 < 1% match (trabajos de los estudiantes desde 22-nov.-2019)
[Submitted to Universidad Autónoma de Nuevo León on 2019-11-22](#)
- 7 < 1% match (trabajos de los estudiantes desde 24-nov.-2021)
[Submitted to Universidad Autónoma de Nuevo León on 2021-11-24](#)
- 8 < 1% match (trabajos de los estudiantes desde 25-nov.-2021)
[Submitted to Universidad Autónoma de Nuevo León on 2021-11-25](#)
- 9 < 1% match ()
[Ávila Rodríguez, Hilda Guadalupe. "Asociación de las variantes alélicas de los genes del receptor de estrógeno 1 \(ESR1\) y C6orf97 con densidad mineral ósea en mujeres de 40 a 80 años", 2014](#)